



EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

② Anmeldenummer: 86090193.5

③ Int. Cl. A61K 31/135 , A61K 9/72 ,
A61K 47/00

② Anmeldetag: 26.06.86

③ Priorität: 26.06.85 AT 1909/85

④ Anmelder: Burghart, Kurt Dr.

Sägeberg 8

D-2217 Rosdorf(DE)

Anmelder: Burghart, Walter

Salmgasse 4

A-1030 Wien(AT)

④ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
04.03.87 Patentblatt 87/10

⑤ Erfinder: Burghart, Kurt Dr.

Sägeberg 8

D-2217 Rosdorf(DE)

Erfinder: Burghart, Walter

Salmgasse 4

A-1030 Wien(AT)

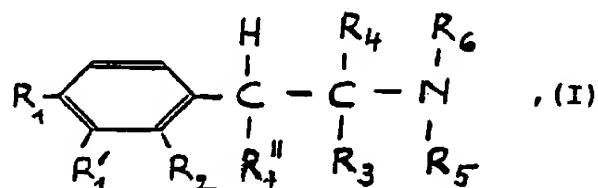
⑤ Benannte Vertragsstaaten:
BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

⑥ Vertreter: Haffner, Thomas M., Dr.
Patentanwaltskanzlei Dipl.-Ing. Adolf
Kretschmer Dr. Thomas M. Haffner
Schottengasse 3a
A-1014 Wien(AT)

⑦ Pharmazeutische Zubereitung mit einem Antihypotonikum als wirksames Mittel.

⑧ Das α -und/oder β -Sympathomimetikum enthält
als wirksames Mittel eine Verbindung der allgemei-

nen Formel



P 0 213 108 A2

in welcher R₁, R_{1'}, R₂, und R₄ identisch oder von-
einander verschieden H, OH oder Methoxy bedeu-
ten und wenigstens einer dieser Reste OH und
OH wenigstens einer der Ringsubstituenten OH oder
OCH₃ bedeutet, R₃, R₄ und R₅ jeweils gleich oder
voneinander verschieden Wasserstoff, eine Methyl-

oder eine Äthylgruppe bedeuten, und R₆ Wasser-
stoff, eine Methylgruppe, oder eine Äthylgruppe,
und im Falle der Bedeutung von H für R₆ und CH₃
für R₆ nur einer der Ringsubstituenten OH bedeu-
tet, als freie Base oder wenigstens teilweise als
Salz einer organischen Säure, wie Fett-, Sorbit-,

Stearin-, Wein-, Zitronen- oder Ascorbinsäure,
gelöst vorliegt, und ist unter Pumpen- oder Treib-
gasdruck sublingual oder inhalatorisch applizierbar.

Pharmazeutische Zubereitung mit einem Antihypotonikum als wirksames Mittel

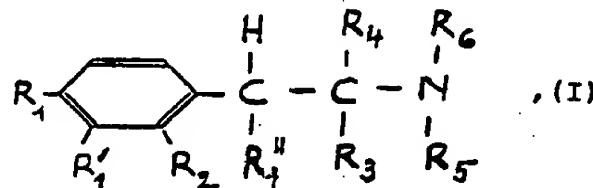
Die Erfindung bezieht sich auf eine pharmazeutische Zubereitung mit einem Antihypotonikum, insbesondere einem α - und/oder β -Sympathomimetikum, als wirksames Mittel.

Sympathomimetika sind Stoffe, die Symptome auslösen, die denjenigen mehr oder weniger entsprechen, die durch eine Stimulation der sympathischen Nerven hervorgerufen werden. Als Sympathomimetika sind vor allen Dingen die körpereigenen Sympathomimetika Adrenalin und Noradrenalin bekannt. Auf der Basis dieser beiden bekannten Amine sind eine Reihe von synthetischen Sympathomimetika entwickelt worden, welche eine enge Verwandtschaft mit dem genannten Verbindungen aufweisen und als Derivate des β -Phenyläthylamins bezeichnet werden können. Neben Verbindungen mit phenolischen OH-Gruppen sind auch Phenylalkylamine ohne phenolische Hydroxylgruppen, im besonderen Ephedrin und Ephedriderivate, bekannt.

Der Einsatz derartiger Präparate zielt zumeist auf eine Behandlung von Kreislaufstörungen auf Grund der vasokonstriktorischen sowie der die Herzfrequenz stimulierenden Wirkung der Wirkstoffe sowie auf eine Behandlung von Allergien, wie Heuschnupfen, oder auf die Behandlung von Asthma, ab. Insbesondere im erstgenannten Fall der Behandlung von Kreislaufschwächen kommt der ra-

schen Bioverfügbarkeit besondere Bedeutung zu. Die bekannten Verbindungen werden zumeist in Form ihrer Hydrochloride oral verabreicht, wobei zumeist ein relativ langer Zeitraum bis zur Wirksamkeit beobachtet wird. Relativ rasche Wirksamkeit läßt sich durch intramuskuläre oder intravenöse Verabreichung, beispielsweise von Dopamin-HCl bei Kreislaufschock erzielen, jedoch ist man bei derartigen Darreichungen auf ärztliche Hilfe angewiesen. Auch ist beispielsweise bei oraler Verabreichung von 1-(3'-Hydroxyphenyl)-2-aminoäthanol-hydrochlorid die sichere orale Wirkung teilweise umstritten und in der Regel frühestens nach 10 bis 15 min zu erwarten. In der Regel werden die bekannten Sympathomimetika nicht zuletzt deshalb als Hydrochloride eingesetzt, weil die Hydrochloride wesentlich stabiler sind und geringere Anforderungen an den Lichtschutz und den Schutz gegen Oxydation stellen.

Die Erfindung zielt nun darauf ab, eine pharmazeutische Zubereitung der eingangs genannten Art zu schaffen, welche auch ohne intramuskuläre oder intravenöse Verabreichung nach relativ kurzer Zeit bereits eine deutliche Wirkung zeigt. Zur Lösung dieser Aufgabe besteht die Erfindung im wesentlichen darin, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel



in welcher R₁, R_{1'}, R₂'', und R₇ identisch oder von einander verschieden H, OH oder Methoxy bedeuten und wenigstens einer dieser Reste OH und wenigstens einer der Ringsubstituenten OH oder OCH₃ bedeutet, R₁, R₂ und R₇ jeweils gleich oder voneinander verschieden Wasserstoff, eine Methyl- oder eine Äthylgruppe bedeuten, und R₃ Wasserstoff, eine Methylgruppe oder eine Äthylgruppe, und im Falle der Bedeutung von H für R₄ und CH₃ für R₆ nur einer der Ringsubstituenten OH bedeutet, als freie Base oder wenigstens teilweise als Salz einer organischen Säure, wie Fett-, Sorbin-, Stearin-, Wein-, Zitronen- oder Ascorbinsäure, gelöst vorliegt und unter Pumpen- oder Treibgasdruck sublingual oder inhalatorisch applizierbar ist.

Dadurch, daß die freie Base oder ein Salz einer organischen Säure Verwendung findet, läßt sich die Resorption bei einer Darreichung als Aerosol wesentlich beschleunigen und es kann gegenüber den bekannten oralen Darreichungen der entsprechenden Hydrochloride gemäß dem bekannten Stand der Technik ein sicherer Wirkungseintritt bereits innerhalb von 3 min beobachtet werden.

Überraschenderweise hat sich hierbei gezeigt, daß geringe Mengen organischer Salze die Stabilität und das Lösungsverhältnis wesentlich verbessern, wobei ein gegenüber Hydrochloriden wesentlich rascherer Wirkungseintritt beobachtet wird. Die Probleme mit der Stabilität, insbesondere gegen Oxydation, und dem erforderlichen Lichtschutz, las-

sen sich vor allen Dingen bei Sprays, auf Grund der lichtundurchlässigen, treibgasgefüllten Dosen, insbesondere aber auch durch Zusatz von Stabilisierungsmitteln, wie α -Tocopherolen, Butyl-hydroxyanisol oder -tolul und anderen Antioxidantien leicht beherrschen.

In besonders vorteilhafter Weise werden als wirksames Mittel β -Phenyläthylaminlderivate, Noradrenalin und/oder Norefrin und/oder Etilefrin in alkoholischer Lösung, insbesondere in Äthanol und/oder Polyäthenglykol und/oder Propylenglykol und/oder in einer Lösung von Triglyceriden mit kurzer oder mittlerer Kettenlänge, wie Triazelin oder Miglyol und gegebenenfalls Wasser bzw. deren Gemischen vorliegt, eingesetzt. Die freie Base ist zum Unterschied vom entsprechenden Hydrochlorid, wie es üblicherweise bei oraler Verabreichung eingesetzt wird, in Wasser schlechter löslich. In äthanolischer Lösung konnte jedoch eine wesentlich raschere Wirksamkeit und ein rascherer physiologischer Wirkungseintritt nach dem Einsprühen in den Mundraum eines Patienten beobachtet werden. Die Lösbarkeit läßt sich durch Verwendung von 1,2-Propylenglykol als Lösungsvermittler wesentlich verbessern, was im besonderen bei Verwendung von 1-(3'-Hydroxyphenyl)-2-aminoäthanol als wirksames Mittel von

Bedeutung ist. Mit besonderem Vorteil läßt sich aber auch als wirksames Mittel 1-(3'-Hydroxyphenyl)-2-äthylaminoäthanol, insbesondere in Verbindung mit einer Fettsäure, einsetzen.

Für die erfundungsgemäße Darreichung der pharmazeutischen Zubereitung wird das wirksame Mittel als Aerosol, insbesondere unter Verwendung von halogenierter Kohlenwasserstoffen wie Chlorfluorkohlenwasserstoffen als Treibgas, vorrätig gehalten.

Für eine sichere Dosierung bei entsprechenden Aerosolmengen enthalten die Lösungen mit Vorteil 1 bis 20 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Lösung, an freier Base.

Um eine stabile Lösung zu erzielen, wird die Zubereitung mit Vorteil so vorgenommen, daß bei Verwendung von Fettsäuren zur wenigsten teilweisen Salzbildung, insbesondere von Stearin-oder Sorbinsäure, ein Gewichtsverhältnis 2:1 mg freie Base : mg Fettsäure eingestellt wird, wobei vorzugsweise die zugegebene Menge Fettsäure geringer ist als die stöchiometrische Menge für eine vollständige Salzbildung. Bei Verwendung von anderen organischen Säuren wie Weinsäure, Zitronensäure oder Ascorbinsäure wird mit Vorteil das Gewichtsverhältnis mg Base zu mg Säure kleiner als 3:1 gewählt. Zur Untersuchung der Stabilität der Lösungen wurden nachfolgende Gemische zubereitet;

30

| | Versuch 1 | Versuch 2 | Versuch 3 | Versuch 4 | Versuch 5 |
|-------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Etilefrin- | | | | | |
| base | 2,1mg | 2,1mg | 2,1mg | 2,1mg | 2,1mg |
| Stearin- | | | | | |
| säure | 2,5mg | 2,0mg | 1,5mg | 1,0mg | 0,5mg |
| Äthanol | 56,0mg | 56,0mg | 56,0mg | 56,0mg | 56,0mg |
| Miglyol | 30,0mg | 30,0mg | 30,0mg | 30,0mg | 30,0mg |
| TRG12 | 59,4mg | 59,9mg | 60,4mg | 60,9mg | 61,4mg |

45

Die Versuche 1 bis 4 ergeben vollständige Löslichkeit, wohingegen bei Versuch 5 festgestellt wurde, daß die Lösbarkeit nicht mehr gegeben ist. Als Treibgas wurde Dichlorfluormethan verwendet. Der pH-Wert der in den Versuchen 1 bis 5 hergestellten Lösungen lag zwischen 6 und 5,5. Bei Versuch 5 wurde ein Ausfallen von Etilefrin bei 4°C beobachtet.

Die raschere Wirksamkeit der erfundungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung relativ zu einer konventionellen Zubereitung wird nachfolgen an Hand einer Ausführungsbeispiele näher erläutert.

In einer alkoholischen Lösung wurden hiebei unter Verwendung von Trichlorfluorkohlenwasserstoff als Treibgas 2,5 mg 1-(3'-Hydroxyphenyl)-2-aminoäthanol als Aerosol sublingual verabreicht. In der nachfolgenden Tabelle I sind unter A die Vergleichswerte für den systolischen und den diastolischen Druck über die Zeit bei Versprühen eines

4

Placebos, unter B die Werte für den systolischen und den diastolischen Druck über die Zeit bei Verabreichung von 2,5 mg Base als Aerosol und unter C die systolischen und diastolischen Druckwerte bei Verabreichung der gleichen Wirksubstanz als Hydrochlorid und oral über die Zeit aufgetragen, wobei mit dem Zeitpunkt 0 Referenzwerte

vorangestellt sind. Aus Tabelle B ist hierbei der rasche diastolische Druckanstieg bei sublingualer Verabreichung als Aerosol ersichtlich, wohingegen aus Tabelle C eine Steigerung des diastolischen Drucks frühestens nach Ablauf von 15 min entnommen werden kann.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

5

Tabelle I

| | Zeit min | Puls min ⁻¹ | Systole kPa | Diastole kPa |
|---|-------------|---------------------------|----------------|-----------------|
| A | | | | |
| | 1' | 66 | 14,80 | 8,53 |
| | 3' | 64 | 15,20 | 7,99 |
| | 5' | 61 | 14,53 | 8,80 |
| | 7' | 65 | 14,67 | 7,99 |
| | 10' | 64 | 14,40 | 8,93 |
| | 12' | 61 | 14,13 | 8,80 |
| | 15' | 61 | 15,73 | 7,99 |
| B | | | | |
| | 1' | 71 | 15,20 | 9,33 |
| | 3' | 63 | 14,67 | 9,20 |
| | 5' | 69 | 14,53 | 8,27 |
| | 7' | 66 | 14,80 | 9,20 |
| | 10' | 64 | 14,93 | 8,93 |
| | 12' | 63 | 15,33 | 9,33 |
| | 15' | 61 | 14,53 | 8,67 |
| | 0' | 68 | 14,67 | 8,93 |
| | 0' | 67 | 14,27 | 8,53 |
| | 0' | 65 | 14,40 | 8,67 |
| C | | | | |
| | 1' | 64 | 14,40 | 8,53 |
| | 3' | 66 | 14,00 | 8,67 |
| | 5' | 71 | 14,27 | 8,53 |
| | 7' | 68 | 14,40 | 8,53 |
| | 10' | 66 | 14,67 | 8,80 |
| | 12' | 68 | 13,87 | 8,80 |
| | 15' | 77 | 14,40 | 8,67 |
| | 20' | 52 | 14,93 | 9,33 |
| | 25' | 67 | 13,73 | 8,80 |
| | 30' | 69 | 14,27 | 9,60 |

Ansprüche

1. Pharmazeutische Zubereitung mit einem An-

thhypotonikum, insbesondere einem α -und/oder β -

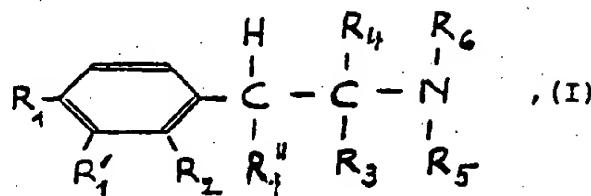
Sympathomimetikum, als wirksames Mittel,

dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der

allgemeinen Formel

5

10



20

in welcher R_1 , R'_1 , R''_1 , und R_3 identisch oder von-
einander verschieden H , OH oder Methoxy bedeu-
ten und wenigstens einer dieser Reste OH und
wenigstens einer der Ringsubstituenten OH oder
 OCH_3 bedeutet, R_4 , R_5 und R_6 jeweils gleich oder
voneinander verschieden Wasserstoff, eine Methyl-
oder eine Äthylgruppe bedeuten, und R_2 Wasser-
stoff, eine Methylgruppe, oder eine Äthylgruppe,
und im Falle der Bedeutung von H für R_4 und CH_3 ,
für R_5 nur einer der Ringsubstituenten OH bedeu-
tet, als freie Base oder wenigstens teilweise als
Salz einer organischen Säure, wie Fett-, Sorbin-,
Stearin-, Wein-, Zitronen-oder Ascorbinsäure,
gelöst vorliegt und unter Pumpen-oder Treibgas-
druck sublingual oder inhalatorisch applizierbar ist.

2. Pharmazeutische Zubereitung nach Ans-
pruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als wirksa-
mes Mittel β -Phenyläthylaminlderivate, Adrenalin
und/oder Noradrenalin und/oder Norfenefrin
und/oder Etilefrin in alkoholischer Lösung, insbe-
sondere in Äthanol und/oder Polyäthenglykol
und/oder Propylenglykol und/oder in einer Lösung
von Triglyceriden mit kurzer oder mittlerer Ket-
tenlänge, wie Triazetin oder Miglyol und gege-
benenfalls Wasser bzw. deren Gemischen vorliegt.

3. Pharmazeutische Zubereitung nach Ans-
pruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das
wirksame Mittel zur Darreichung als Aerosol, insbe-
sondere unter Verwendung von halogenierten Koh-
lenwasserstoffen wie Chlorfluorkohlenwasserstoffen
als Treibgas, vorliegt.

4. Pharmazeutische Zubereitung nach Ans-
pruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösung
1 bis 20 Gew.-% bezogen auf die gesamte Lösung
der freien Base bzw. des Salzes einer organischen
Säure enthält.

5. Pharmazeutische Zubereitung nach einem
der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet,
daß als wirksames Mittel 1-(3'-Hydroxyphenyl)-2-
aminoäthanol eingesetzt ist.

6. Pharmazeutische Zubereitung nach einem
der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet,
daß als wirksames Mittel 1-(3'-Hydroxyphenyl)-2-
äthylaminoäthanol eingesetzt ist.

7. Pharmazeutische Zubereitung nach einem
der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet,
daß bei Verwendung von Fettsäuren zur wenig-
stens teilweisen Salzbildung, insbesondere von
Stearin-oder Sorbinsäure, ein Gewichtsverhältnis
von wenigstens 2:1 mg freie Base : mg Fettsäure
eingestellt wird.

8. Pharmazeutische Zubereitung nach Ans-
pruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die zugege-
bene Menge Fettsäure geringer ist als die
stöchiometrische Menge für eine vollständige Salz-
bildung.

9. Pharmazeutische Zubereitung nach einem
der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet,
daß bei Verwendung von anderen organischen
Säuren, wie Weinsäure, Zitronensäure oder Ascor-
binsäure, das Gewichtsverhältnis mg Base zu mg
Säure kleiner als 3:1 gewählt wird.

10. Pharmazeutische Zubereitung nach einem
der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet,
daß 1,2-Propylenglykol als Lösungsmittel zuge-
setzt ist.